

Verhalten der Erythrocyten-Protoporphyrine bei akuter Virushepatitis

Mahmoud Khamneifar

1973

Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München-Oberföhring
Direktor Chefarzt Dr. med. E. Kautzsch
in Zusammenarbeit
der Medizinischen Poliklinik Universität München
Direktor Professor Dr. med. W. Seitz

Verhalten der Erythrocyten-Protoporphyrine bei
akuter Virushepatitis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

Mahmoud Khamneifar aus Täbriz/ Iran

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Prof. Dr. med. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.7.1973



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
I. Einleitung	2 - 6
A) Problematik	
B) Fragestellung	
II. Die eigenen Untersuchungen	
a) Methodik	7 - 10
b) Material	11 - 12
c) Ergebnisse und Tabellen	13 - 17
d) Auswertung	18 - 19
III. Besprechung und abschließende Beurteilung der Untersuchungsergebnisse	20 - 26
IV. Zusammenfassung	27 - 28
V. Literaturverzeichnis	29 - 30

I. Problematik und Fragestellung

Die akute Virushepatitis beeinflusst bekanntlich den Porphyrinstoffwechsel in bedeutendem Maße (Brugsch, Vanotti, Watson).

Ebenso finden wir bei vielen Krankheiten Störungen der Erythropoese, wobei nicht selten megal- oder makrocytäre Anämien vorkommen. In welchem Umfange bei makrocytären Fällen auch eine Hämsynthesestörung vorliegen mag, ist bislang kaum untersucht worden (E. Kautzsch).

Da die akute Virushepatitis im allgemeinen gesunde Menschen befällt, die selten an einer vorausgegangenen Leberkrankheit leiden, erscheint es mir sinnvoll, bei diesen Gruppen von Kranken nach dem Vorliegen und Verlauf einer Hämsynthesestörung zu suchen.

Die seit langem bekannten Veränderungen im intermediären Eisenstoffwechsel der Leberkrankheiten einerseits, die Tatsache von Blutbildveränderungen vor allem bei chronischen Leberkrankheiten andererseits, ließen an die Möglichkeit einer Hämsynthesestörung bei derartigen pathologischen Zuständen denken.

Die Fortschritte der physiologischen Chemie in der Kenntnis der Hämoglobinsynthese ermöglicht uns, der Hämsynthesestörung in der Klinik nachzugehen.

Mit der Einführung einer auch im klinischen Routinebetrieb anwendbaren Methodik, nach Schwartz und Wikoff, wurden inzwischen zahlreiche Untersuchungen über Hämsynthesestörungen bei den verschiedenartigsten Anämien und anderer Bluterkrankungen veröffentlicht.

Diese neue Untersuchungsmethode der Porphyrinbestimmung wurde bereits vor einigen Jahren zwecks Diagnosesicherung bei Bleivergiftungen eingeführt und hat heute einen großen diagnostischen Wert. Die Hämsynthesestörungen bei Bleivergiftungen wurde besonders häufig von Stich, Heilmeyer und Clotten untersucht und beobachtet.

Es ist seit langem bekannt, daß bei Bleiver- , giftungen die Erythrocytenprotoporphyrinwerte eindeutig und signifikant erhöht sind. Früher nahm man an, daß die Erythrocytenprotoporphyrin- Erhöhung durch gesteigerten Erythrocytenzerfall zustande kommt. Später jedoch konnte man mit markiertem Glycin nachweisen, daß bei Bleiver- giftung unabhängig von der Erythropoese eine echte Aktivierung der Koproporphyrinsynthese erfolgt.(L. Heilmeyer). Ob dabei eine direkte Wirkung des Bleies auf die Enzymsynthese eine Rolle spielt, wird noch diskutiert.

Man nimmt an, daß die Steigerung der Kopropor- phyrinsynthese bereits in den Erythroblasten des Knochenmarks und in den Retikulocyten erfolgt.

Die Bestimmungen der Erythrocytenprotoporphyrine in den Erythrocyten hat nicht nur eine Bedeutung bei Spätfolgen der Bleivergiftung, sondern kann auch wertvolle differential-diagnostische Hinweise bei verschiedenen Lebererkrankungen und Blutkrankheiten geben. Aus den Arbeiten von E. Kautzsch und J. F. Meyer geht hervor, daß sowohl bei bestimmten Sauerstoffmangelzu- ständen als auch bei chronischen Lebererkrankungen,

zum Beispiel bei larvierter Hypoxie und Herzinsuffizienz ein Anstieg der Erythrocytenprotoporphyrine (EPP), zu verzeichnen ist.

Die folgenden Tabellen mögen die Ergebnisse der genannten Untersuchungen darstellen.

Tabelle 1

Freie Proto- und Koproporphyrine (EPP und ECP)
in den Erythrocyten bei chronischer Hepatitis
und Leberzirrhose

von E. Kautzsch und J. F. Meyer
(Medizinische Klinik 1961/ 44).

Name	J	Erythrocyten	Bili- rubin mg %	Transaminase GOT	Transaminase GPT	EPP	ECP
1) A.M.	49	5 280 000	0,71	22	13	5,8	0,035
2) J.H.	59	4 800 000	2,0			20,0	0,020
3) M.G.	54	3 780 000	8,9	136	114		0,094
4) W.M.	50	4 590 000	10,0	660	660	25,0	0,120
5) J.K.	49	4 720 000	0,77	17	19	38,9	0,090
6) J.D.	50	5 930 000	0,84			17,8	0,110
7) A.B.	49	4 620 000	0,63	67	45	5,1	0,015

Tabelle 2

Verhalten der Erythrocytenprotoporphyrine bei
akuter Herzinsuffizienz

nach E. Kautzsch und J. F. Meyer
(Medizinische Klinik 1961/ 44).

Nr.	Geb.Jahr	Erythrocytenzahl	Bilirubin mg %	EPP Gamma 10 ¹¹ Ery
14	25.06.12	4 500 000	10,8	25
15	17.10.38	4 290 000	7,28	23
39	27.07.12	4 620 000	3,4	23
66	29.11.13	4 240 000	11,0	35
17	25.07.03	5 080 000	18,65	47
20	11.08.39	4 500 000	13,7	24,4
26	10.12.30	4 400 000	13,0	20
12	26.01.91	4 550 000	5,88	13,6
34	28.05.40	5 420 000	10,44	25,6
35	14.10.39	5 240 000	7,8	5
36	15.04.42	4 010 000	16,65	11,8
37	30.08.10	4 360 000	26,25	12
1	8.05.13	4 510 000	12,16	23,2
3	1.11.16	4 340 000	13,9	18

II. Die eigenen Untersuchungen

a) Methodik:

Sämtliche Blutuntersuchungen aus dem Venenblut der akuten Hepatitispatienten auf Erythrocytenprotoporphyrine (EPP) wurden nach der gleichen unten ausgeführten Labormethode unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Die Methode wurde von Schwartz und Wikoff wie folgt entwickelt. Die Normalwerte für Erythrocytenprotoporphyrine (EPP) nach dieser Methodik betragen 4 - 6 Gamma pro 10^{11} Erythrocyten. Die Normalwerte sind vom Alter und Geschlecht unabhängig. .

Die genannten Autoren benutzten folgendes Verfahren, um die Erythrocytenprotoporphyrin-Werte aus dem Venenblut zu bestimmen:

1. 10 ml Blut werden mit je 2 - 3 Tropfen Elepàron zur Verhinderung der Gerinnung und zur Blockierung fermentaktiver Vorgänge nach der Blutabnahme versetzt und in vier Zentrifugengläser verteilt.
2. Vier Minuten bei 2500 Umdrehungen zentrifugieren, das überstehende Plasma absaugen und werfen.

3. Waschen der Erythrocyten mit insgesamt 20 ml physiologischer Kochsalzlösung (NaCl), bei Zimmertemperatur zentrifugieren und das überstehende Plasma absaugen.
4. Zum Erythrocytensediment werden je 10 ml einer Mischung von 1 Volumen Eisessig und 3 Volumen Aethylazetat zugesetzt und mit einem Glasstab gründlich durchgerührt.
5. Drei Minuten zentrifugieren.
6. Der Überstand wird vier bis sechsmal wiederholt, bis das Sediment farblos geworden ist. Insgesamt werden 200 ml Aethylazetat-Eisessiggemisch benötigt.
8. Der im Scheidetrichter gesammelte Extrakt aus vier Zentrifugenröhrchen wird dreimal mit je 75 ml 3 % Natriumazetatlösung gewaschen. Nach Zugabe der Waschlösung soll Kongorotpapier basisch reagieren, um einen Verlust der Koproporphyrine zu vermeiden. Sollte eine saure Reaktion bestehen, muß etwas mehr als 75 ml Azetat zugegeben werden. In dem gewaschenen Azetat befinden

sich nunmehr alle freie Porphyrine der Erythrocyten (Koproporphyrin 3 und Protoporphyrin 4)

9. Die Porphyrine werden jetzt durch Ausschütteln mit insgesamt 15 ml Salzsäure (HCl) aus der Extraktionsflüssigkeit entfernt, indem man zunächst 10 ml HCl zugibt, fünf Minuten ausschüttelt, dann weitere fünf ml HCl hinzufügt und nochmals fünf Minuten schüttelt.
10. Die Extraktionsflüssigkeit wird aus dem Scheidetrichter entfernt.
Die 15 ml HCl enthalten die Porphyrine.
11. Die salzsaure Lösung wird nunmehr mit etwa 12 ml gesättigter Natriumazetatlösung neutralisiert. Die Kontrolle erfolgt mit Kongorotpapier, welches sich nicht mehr blau verfärben darf.
12. Die neutrale Lösung wird dreimal im Scheidetrichter mit je 75 ml Aethylazetat fünf Minuten lang ausgeschüttelt, um die Porphyrine in das Azetat überzuführen.
13. Die Aethylazetatlösung, welche Porphyrine enthält, wird insgesamt mit 20 ml Aqua destillata gewaschen.

14. Um die Koproporphyrine zu erhalten, wird die gewaschene Aethylazetatlösung zweimal je fünf Minuten lang mit 3 ml 0,1 % HCl ausgeschüttelt. Da bei diesem Vorgang Spuren von Protoporphyrin in die Salzsäurelösung übergehen, wird die Salzsäurelösung der Koproporphyrine am Schluß mit 12 ml Chloroform versetzt und nochmals fünf Minuten geschüttelt. Die Porphyrine gehen dabei in Chloroform über, daß zur Aethylazetatlösung zurückgegeben wird. Nunmehr befinden sich in der 0,1 n HCl ausschließlich Koproporphyrine.
15. Die Protoporphyrine befinden sich in der übrigen Aethylazetatlösung und werden aus dieser durch zweimaliges Ausschütteln (fünf Minuten lang), mit je 3 ml einer 3 n HCl eluiert.
16. Die Menge der in 6 ml 0,1 n HCl aufgenommenen Koproporphyrine und der in 6 ml 3 n HCl aufgenommenen Protoporphyrine aus 10 ml Blut wird nur spektralfotometrisch gegen 3 n HCl bestimmt. Das Maximum der Absorption liegt bei 408 millimikron, bei Spaltbreite von 0,02 cm und bei Schichtdicke von 1 cm.

b) Material:

Bei 74 Kranken mit akuter Virushepatitis wurde nach der bereits angegebenen Methode (nach Schwartz und Wikoff) die Erythrocytenprotoporphyrine aus jeweils 10 ml Venenblut untersucht. Die Untersuchung geschah sofort nach der Blutentnahme. Es wurden nur akute Virushepatitis-Erkrankte zu dieser Untersuchung ausgewählt um Einflüsse durch zusätzliche Krankheitsbilder auszuschließen.

Die Diagnosesicherung erfolgte durch klinische und serologische Befunde. Der Schweregrad der Erkrankungen wurde durch die Höhe der Serumbilirubinspiegel und der Serum-Transaminaseaktivität charakterisiert.

Die Aufschlüsselung nach Geschlecht und Alter ergab folgende Zahlen:

38 Männer im Alter von 18 - 65 Jahren

36 Frauen im Alter von 18 - 60 Jahren

Die Relation der männlichen gegenüber der weiblichen Patienten beträgt etwa 1 : 1.

Die Erythrocytenprotoporphyrinbestimmung erfolgte sofort nach der Einlieferung der Patienten

ins Krankenhaus mit dreifacher Kontrolluntersuchung in zehntägigen Abständen während der stationären Behandlungsdauer.

Die Diagnosesicherung der zu untersuchenden Virushepatitispatienten wurde histologisch nach Leberpunktionen belegt.

Die Ausgangsmenge für die Erythrocytenzahl pro Kubikmillimeter Venenblut wurde bestimmt und in Millionen angegeben. Der spektralfotometrisch ermittelte Porphyringehalt (EPP), pro 10 ml Blut, dividiert durch die Erythrocytenzahl, ergibt dann den Wert für die 10^{11} Erythrocyten als Bezugssystem.

II. Die eigenen Untersuchungen

c) Ergebnisse:

Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen an 74 Patienten mit akuter Virushepatitis, welche auf den nachfolgenden Seiten 14 - 17 tabellarisch aufgeführt sind, habe ich folgende Ergebnisse ermitteln können:

1. Eine deutlich, signifikante Erhöhung der Erythrocytenprotoporphyrine bei akuter Virushepatitis in allen Phasen der Erkrankung (vom Anfang bis 4 Wochen nach der Erkrankung), ist mit Sicherheit festzustellen.
2. Eine Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht läßt sich nicht feststellen.
3. Eine direkte Relation zwischen Transaminasenaktivitätswerten und Erythrocytenprotoporphyrinwerten konnte nicht festgestellt werden.
4. Eine Parallelität zum Serumbilirubinspiegel und zur Erhöhung der Erythrocytenprotoporphyrine läßt sich in so fern feststellen, daß bei Erhöhung von Serumbilirubinwerten über 10 mg % die Erythrocytenprotoporphyrine ebenfalls besonders erhöht sind.

Name	Ge- schlecht	Alter	Erys in Mill.	Anf.Wert Ges.Bili	Transaminase		I.	II.	III.	IV.
					SGOT	SGPT	EPP	MEPP	EPP	EPP
1) S.N.	w	21	3,78	3,19	91	170	8,2	7,6	6,9	6,3
2) K.N.	m	39	4,53	2,25	76	176	6,3	8,4	7,1	6,9
3) F.B.	w	17	4,15	4,88	140	492	9,6	8,8	8,2	8,1
4) G.R.	w	23	4,69	11,12	1780	2270	11,4	9,2	6,8	9,1
5) K.F.	m	43	5,07	12,60	891	1011	8,6	8,2	7,6	7,5
6) V.F.	m	20	4,56	6,52	140	104	7,6	11,4	8,8	7,5
7) B.J.	m	20	4,43	16,50	2670	2420	9,4	8,6	7,4	7,2
8) J.P.	m	39	4,46	12,20	1400	1680	8,8	10,2	12,2	8,9
9) T.Z.	m	33	4,75	0,74	45	47	14,1	7,8	10,8	9,5
10) J.M.	w	63	4,37	0,86	34	28	8,5	13,5	11,7	8,8
11) E.P.	w	50	4,62	3,40	95	268	11,5	----	14,5	9,1
12) H.K.	w	71	4,15	5,30	400	680	6,5	----	----	---
13) E.D.	w	24	4,29	7,30	1247	2270	20,8	6,0	13,1	10,1
14) W.S.	w	41	3,74	7,50	2570	2590	5,8	----	----	----
15) D.P.	m	23	5,24	7,80	1510	1550	10,0	10,5	8,9	25,6
16) E.F.	m	22	5,42	10,40	680	680	8,4	----	----	----
17) R.S.	m	49	4,24	14,00	920	955	19,2	12,0	11,5	10,1
18) S.D.	m	32	4,40	13,00	1660	1700	24,4	9,0	8,0	7,9
19) M.R.	m	23	4,51	13,70	470	470	14,0	14,5	----	9,1
20) A.R.	w	54	4,34	13,90	378	1285	17,0	11,5	10,1	9,8

Name	Ge-	Alter	Erys	Anf.Wert	Transaminase		I.	II.	III.	IV.	
	schlecht		in	Ges.Bili	SGOT	SGPT	EPP	EPP	EPP	EPP	
			Mill.								
21)	W.S.	m	20	4,01	16,6	699	608	11,0	12,1	9,3	9,1
22)	N.I.	w	22	4,42	41,40	1470	1280	17,6	7,23	3,78	2,76
23)	S.R.	m	30	4,67	38,40	245	450	9,5	8,13	7,16	2,35
24)	T.T.	m	62	4,95	7,24	151	178	9,5	6,4	6,55	----
25)	P.R.	m	40	5,35	25,60	1020	1040	8,6	13,6	11,0	10,7
26)	J.M.	w	63	4,69	23,15	701	756	11,2	12,2	14,1	7,9
27)	B.K.	m	20	5,00	8,35	770	1340	14,0	16,4	11,6	7,779
28)	P.T.	m	24	4,85	8,35	715	1125	5,5	-----	-----	-----
29)	M.L.	m	63	5,22	9,20	426	518	10,3	12,0	2,0	17,5
30)	S.E.	w	43	4,96	9,68	79	163	11,7	8,26	11,9	-----
31)	M.			4,69	8,68	1510	2150	9,4	9,85	25,3	7,05
32)	B.W.	m	28	5,16	7,80	1230	1475	7,75	11,9	5,9	5,2
33)	I.W.	m	23	5,14	13,90	1450	1605	7,85	10,2	11,4	-----
34)	H.A.	w	62	5,53	10,22	1184	1060	5,53	3,7	7,17	8,9
35)	S.S.	m	44	4,75	14,60	1850	2380	9,7	7,9	10,1	12,1
36)	K.M.	w	60	3,75	4,52	658	825	16,5	2,22	15,9	5,34
37)	S.F.	m	54	4,50	12,28	234	250	9,8	10,25	1,45	7,48
38)	W.M.	w	62	4,21	1,99	1550	1195	14,0	9,7	5,68	----
39)	S.A.	m	35	5,20	23,68	963	1655	4,42	10,0	3,17	15,2
40)	A.		26	4,59	1,15	1640	1520	10,9	15,8	11,9	11,6
41)	D.G.	w	26	3,69	20,96	352	1150	10,8	9,2	2,18	2,64

Name	Ge- schlecht	Alter	Erbs in Mill.	Anf.Wert Ges.Bili	Transaminase SGOT	SGPT	I. EPP	II. EPP	III. EPP	IV. EPP
42)	E.I.	w	56	4,61	23,44	2002	2300	2,6	---	6,15 10,25
43)	H.F.	m	63	4,37	11,96	578	756	11,0	9,3	14,50 3,40
44)	W.A.	m	23	4,61	1,50	98	352	3,47	4,11	5,70 ----
45)	K.A.	m	46	5,64	3,60	870	1435	0,18	6,88	7,78 10,30
46)	T.E.	w	43	4,26	11,00	1210	965	9,40	5,41	10,50 6,95
47)	K.E.	w	57	3,24	8,20	548	250	10,70	4,64	9,16 11,30
48)	B.I.	w	32	4,46	2,80	2155	2454	6,50	9,74	9,82 11,90
49)	J.S.	m	24	5,72	5,14	328	567	10,10	11,20	9,25 8,60
50)	R.G.	w	42	5,43	17,55	858	986	11,00	10,70	10,90 6,17
51)	Z.A.	w	49	4,93	8,00	1965	1680	12,70	9,70	12,20 8,00
52)	H.U.	m	24	5,34	7,12	1890	2190	6,17	9,45	6,80 -----
53)	B.H.	m	27	5,02	26,00	396	567	12,30	11,60	4,38 6,85
54)	F.A.	m	48	5,25	3,50	1250	628	10,20	8,90	8,65 11,50
55)	O.E.	w	45	4,21	6,48	324	340	12,00	9,45	8,40 10,60
56)	G.V.	w	56	4,12	2,30	68	108	10,60	10,30	8,09 -----
57)	J.D.	w	22	4,53	3,37	117	614	9,00	14,10	9,50 5,70
58)	P.E.	w	65	4,00	13,85	1140	828	13,00	13,40	11,20 9,40
59)	K.M.	m		5,10	14,90	1890	3202	17,10	15,30	20,70 19,40
60)	S.M.	w	38	3,56	51,60	1060	627	15,20	18,40	22,00 14,30
61)	D.K.	w	58	4,07	11,44	1110	579	16,80	22,10	24,40 26,80

Name	Ge- schlecht	Alter	Erys in Mill.	Anf.Wert Ges.Bili	Transaminase SGOT		I. EPP	II. EPP	III. EPP	IV. EPP
62) M.K.	m	18	4,16	31,80	1380	462	20,10	12,80	21,00	17,70
63) K.A.	m	47	4,13	14,16	1680	1400	5,15	14,50	20,80	18,20
64) S.P.	m	65	4,27	17,25	265	399	12,70	12,80	8,90	-----
65) F.T.	w	54	4,75	10,80	125	227	9,75	10,60	10,80	9,50
66) E.E.	w	58	4,07	32,00	234	268	10,80	8,47	11,70	-----
67) S.A.	m	60	4,40	17,25	794	425	10,70	11,40	11,90	11,50
68) S.K.	m	52	4,41	19,70	1220	720	15,70	10,30	12,60	14,80
69) K.I.	w		3,90	15,60	2170	1930	13,40	14,50	13,60	11,80
70) K.A.	m	28	4,82	9,95	3230	1320	11,70	7,20	6,90	-----
71) W.C.	w	18	4,27	1,57	336	524	5,15	8,55	6,37	8,31
72) W.H.	w	20	4,25	8,70	227	249	12,90	10,00	11,10	12,70
73) P.G.	m	59	5,08	18,60	1620	2000	17,00	9,00	8,10	10,30
74) H.F.	m	52	4,36	26,20	231	669	12,30	10,50	9,50	9,10

II. Die eigenen Untersuchungen

d) Auswertung:

Die im Schrifttum niedergelegten Protoporphyrinwerte in den Erythrocyten lassen sich nicht immer miteinander vergleichen, weil unterschiedliche Bezugssysteme verwendet werden.

So erfolgten die Angaben entweder für 100 ml Vollblut oder für 100 ml Erythrocytenkonzentrat oder für eine bestimmte Zahl roter Blutkörperchen.

Die Bewertung auf 100 ml Blut setzt Vergleiche voraus, daß der Hämatokritwert bekannt ist oder alle Angaben auf einen willkürlich angenommenen "normalen" Hämatokritwert umgerechnet werden; eine Methode, die bald verlassen werden mußte, da sie zu vielen Fehlermöglichkeiten führte.

Bei der anderen Methode, wo 100 ml Erythrocytenkonzentrat als Bezugssystem ausgewählt wurde, konnte man ebenfalls nur ungenaue Erythrocytenprotoporphyrinwerte ermitteln, da verschiedene Erythrocytengrößen und damit unterschiedliche Konzentrationswerte in Betracht kommen.

In den eigenen Untersuchungsreihen wurde die Erythrocytenzahl nach Schwartz und Wikoff als Bezugssystem gewählt; ein Verfahren mit geringstem Aufwand an Rechenarbeit.

Durch spektralphotometrische Meßmöglichkeiten konnte man die genauesten Extinktionswerte ermitteln.

III. Besprechung und abschließende Beurteilung der Versuchsergebnisse

In der vorliegenden Arbeit sollte das Verhalten der Erythrocytenprotoporphyrine bei akuter Virushepatitis untersucht werden. Um die gewonnenen Ergebnisse zu beurteilen, müssen wir uns die Frage stellen, welcher Mechanismus einer Hämsynthesestörung bei diesem Krankheitsbild eigentlich zu erwarten ist.

Früher hat man angenommen, daß die Erhöhung der Erythrocytenprotoporphyrine bei Leber- und Blutkrankheiten durch gesteigerten Erythrocytenzerfall zustande kommt. Später hat man mit markiertem Glycin bei Tierversuchen nachgewiesen, daß den Hämsynthesestörungen unabhängig von der Erythropoese eine Aktivierung der Koproporphyrinsynthese zugrunde liegen.

Mit der Einführung der enzymatischen Untersuchungsmöglichkeiten in der Leberdiagnostik wurden bereits verschiedene Hämsynthesestörungen bei zahlreichen Leber- und Bluterkrankungen von namhaften Autoren erforscht und beschrieben (Ausführliches siehe Tabellen von Seite 25 und 26).

Sowohl bei Bleivergiftungen als auch bei experimentell hypoxaemischen Zuständen im Tierversuch

(z. B. durch Kohlenoxydeinwirkung) wurden Erhöhungen der Erythrocytenprotoporphyrine auf eine Eiseneinbaustörung infolge einer Fermentblockade von Pecora und Mitarbeiter beschrieben.

Borst und Königsdorfer machten bei den Porphyrinstudien an embryonalen Erythrocyten erstmals auf das Vorkommen freier Porphyrinverbindungen in den roten Blutkörperchen aufmerksam, als ihnen bei der Betrachtung im ultravioletten Licht in einzelnen Zellen eine rote Fluoreszenz auffiel.

Auch H. van den Berg und Hyman fanden 1928 freie Protoporphyrine in den Erythrocyten. Grotepass gelang 10 Jahre später die Darstellung kristallisierter freier Erythrocytenprotoporphyrine als Vorstufe der Hämoglobinsynthese.

(Zitat aus Med. Klinik 1961/ 44).

E. Kautzsch und J. F. Meyer hatten bereits 1962 Porphyrinstoffwechselstörungen bei chronischer Lebererkrankung und bei akuter Herzinsuffizienz nachgewiesen (siehe Tabellen auf Seite 5 und 6).

Brugsch und Mitarbeiter berichteten über Leberparenchymveränderungen mit vermehrter Siderin - speicherung bei Porphyrinstoffwechselstörungen (zitiert aus der Med. Klinik 1961/ 44).

L. Heilmeyer hat nachgewiesen, daß bei chronischen Lebererkrankungen es sich um eine Eisenstoffwechselentgleisung genauso wie bei intermediären Eisenstoffwechselstörungen der aplastischen Anamien handelt, mit dem Unterschied, daß bei aplastischer Anämie oft noch ein höherer Serum-eisenspiegel gemessen wird. Ähnliche Untersuchungsergebnisse sind ebenfalls von R. Clotten beschrieben.

Aber auch andere bedeutsame Autoren haben bereits wie folgt Hämsynthesestörungen bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht und beschrieben. Watson konnte nachweisen, daß keine proportionale Beziehung zwischen Retikulocyten und dem Protoporphyringehalt der Erythrocyten im peripheren Blut bestehen, wohl aber findet sich eine deutliche gleichgerichtete Abhängigkeit der Erythrocytenkoproporphyrine (ECP).

Inwiefern bei einer vorzeitigen und überstürzten Ausschwemmung der Retikulocyten aus dem Knochenmark gleichzeitig die Hämsynthese infolge einer Blockierung der Dekarboxylasen am Übergang von Koproporphyrinogen zum Protophyrin gestört ist, bleibt zu diskutieren.

Wöhler und Bielig haben bereits mit ihren Arbeiten wertvolle Hinweise im Sinne von Eisegeinbaustörungen bei Virushepatitis gegeben. Außerdem haben diese Autoren wesentliche Beiträge zur Natur des Siderins und Ferritins geliefert. Aus diesen Arbeiten ist abzuleiten, daß das dreiwertige, an Transferrin gebundene Plasmaeisen beim Durchtritt durch die Zellmembran zu zweiwertigem Ferroeisen reduziert und in der Zelle an Apoferritin gebunden, wieder zu dreiwertigem Ferrieisen aufoxydiert wird. Es wird für diese Vorgänge somit aktive Zelleistung im Rahmen des Redoxpotentiale gefordert.

Bessis und Mitarbeiter konnten in sehr eindrucksvollen elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß auch in kernhaltigen Erythrocyten mit der Fähigkeit zur Hämoglobinsynthese Eisen in Form des Ferritins übernommen wird. Es muß also zur Erreichung dieser Depotform, die an die Mitochondrien gebunden ist, ebenfalls eine aktive oxydative Zelleistung vorausgehen. Die Mitochondrien entleeren, wie Bessis darstellt, ihr Ferritindepot in das Zellplasma in kleinen Tröpfchen, aus denen das zu Fe^{++}

reduzierte Eisenion unter Mitwirkung der Ferrochelataase (Hämsynthetase, Goldberg-ferment) in das Protoporphyrin zur Synthese des Hämmoleküls eingebaut wird. Ferner ließ sich experimentell nachweisen, daß die Wirkung der Ferrochelataase durch Blei und Natriumfluorid blockiert und deshalb Eisen nicht eingebaut wird.

Die Folge davon ist eine Erhöhung des Erythrocytenprotoporphyrin (zitiert Med. Klinik 1961/ 44).

Die Blockade der Ferrochelataase führt zu Eisen-einbaustörungen und zu demselben Mechanismus wie bei Blei- und Natriumfluorideinwirkung und damit zur Erhöhung der Erythrocytenprotoporphyrine bei Virushepatitispatienten; eine Tatsache, die mit meinen Untersuchungen eindeutig und signifikant nachgewiesen wurde.

Zusammenstellung der im Schrifttum niedergelegten größeren Untersuchungsreihen über Erythrocytenprotoporphyrine bei verschiedenen Krankheiten (außer Bleiintoxikation) von E. Kautzsch und J. F. Meyer , (Med.Klinik 1961/ 44).

Krankheitsbild	Erythrocyten- Protoporphyrin (EPF)	Erythrocyten- Koproporphyrin (ECP)	Autor
Eisenmangel- anämie	deutliche Zunahme erhöht, sinkt unter Eisenzufuhr ab	keine bis leichte Zunahme	1 6
Infektanämie	stark erhöht erhöht, sinkt unter Eisenzufuhr ab	leicht erhöht	2
	normal	vermehrt	7 8
	stark erhöht	erhöht	9
Perniziöse Anämie	Niedrig bis normal	fehlend oder niedrig	1
	erhöht unter Vita- min B ₁₂		3
	niedrig unter Vita- min B ₁₂ ansteigend nach Rekompensation abfallend		10
	niedrig vor Vitamin B ₁₂ Zunahme nach Zufuhr	fehlt, Zunahme nach B ₁₂ -Zufuhr	4 4
Hämolytische Anämie	Leicht vermehrt	ausgeprägtes An- steigen	1
Thalassämie	erhöht	mäßig erhöht	5,8,9,
Aplastische Anämie	normal erhöht	erhöht	3 9
Idiopathische sideroachres- tische Anämie	normal	erhöht	8
Erworbene si- deroachres- tische Anämie	erhöht	erhöht	8
Pyridoxinmangel- Anämie	erhöht	erhöht	9
Akute Leukämie	normal		3

Weitere Ergebnisse der Porphyrinuntersuchungen bei verschiedenen Krankheitsbildern von E. Kautzsch und J. F. Meyer (Med. Klinik 1961/ 44).

Krankheitsbild	Erythrocyten- Protoporphyrin (EPF)	Erythrocyten- Koproporphyrin (ECP)	Autor
Osteomyeloske- rose	normal		3
Chronische Porphyrie	normal		3
Parenchymatöse Leberkrankheit.	normal		3
Myxödem	normal		3
Nabelschnurblut	vermehrt	nicht nachweisbar	5
Neugeborenen- blut	vermehrt	nicht oder nur in 6 Spuren nachweisbar	

Autorenangabe zum Schrifttum:

1. C. J. Watson: Arch. int. Med. 86 (1954), 797.
2. A. Krammer, G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe: Blood 9 (1954), 183. - 3. R. Schmid, S. Schwartz, C. J. Watson: Proc. Soc. Biol. Med. 75 (1961), 705. - 4. G. Saita, L. Moreo, A. Perini: Hämatologica (Pavia) 43 (1958), 51. - 5. E. Schwartz-Tiene, G. Corda, P. Carredu: Minerv. pediatr. (Torino) 5 (1953), 829. - 6. L. Wranne: Acta pädiat. Upsala 49 Suppl. 124 (1960), 5. - 7. M. R. Jeffrey, D. Watson: Acta Hämatol. 12 (1954), 169. - 8. L. Heilmeyer: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 1915. - 9. L. Heilmeyer, R. Clotten: Münch. med. Wschr. 103 (1961), 789, 862. - 10. R. Kehl, B. Günter: Hoppe-S. Zschr. 297 (1954), 254.

IV. Zusammenfassung

Bei der hier vorliegenden Arbeit sollte das Verhalten der Erythrocytenprotoporphyrine bei Hepatitispatienten untersucht werden.

Ausgangspunkt waren 74 Patienten mit akuter Virushepatitis, bei denen Störungen von Seiten anderer Krankheitsbilder nicht vorlagen.

Von den verschiedenen in der Literatur bekannten Untersuchungsmethoden wurde das spektralfotometrische Verfahren nach Schwartz und Wikoff angewandt. Diese Methode erschien mir durch die exakten Ausführungen mit dem geringsten Fehlermöglichkeiten als die geeignetste.

Es wurden bei jedem Patienten aus dem Venenblut sofort bei Einlieferung ins Krankenhaus und anschließend noch dreimal in 10tägigen Abständen Erythrocytenprotoporphyrin-Werte wie bereits erwähnt spektralfotometrisch bestimmt. Die Untersuchungen geschahen unter den gleichen Bedingungen immer mit den gleichen Laborgeräten und mit den gleichen Reagenzien.

Die Aufschlüsselung der untersuchten Patienten nach dem Geschlecht und Alter ergab folgende Zahlen:

38 Männer im Alter von 18 - 65 Jahren
standen

36 Frauen im Alter von 18 - 60 Jahren
gegenüber; also eine Relation von etwa 1 : 1.
Die Untersuchungsergebnisse lassen sich folgen-
dermaßen zusammenfassen:

1. Eine signifikante Erhöhung der Erythrocyten-
protoporphyrin-Werte bei akuter Virushepatitis
in allen Phasen der Erkrankung ist mit
Sicherheit festzustellen.
2. Eine Relation der Erythrocytenprotoporphyrin-
Werte bei akuter Virushepatitis zur Erythro-
cytenzahl im Venenblut oder gegenüber dem
Serum-Bilirubinspiegel oder im Vergleich zum
Transaminasenaktivitätswert der Erkrankten
ist nicht festzustellen.
3. Eine Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht
der Erkrankten läßt sich beim Verhalten der
Erythrocytenprotoporphyrin-Werte ebenfalls
nicht feststellen.

Die Hämsynthesestörungen mit Erhöhung der Ery-
throcytenprotoporphyrin-Werte, wie bereits in
der Literatur angegeben, wurden schon bei ver-
schiedenen Krankheitsbildern, insbesondere
bei chronischen Hepatopathien und Anämien von

nahmhaften Autoren untersucht und beschrieben
(Brugsch und Mitarbeiter, L.Heilmeyer, R. Clotten,
E. Kautzsch und Mitarbeiter).

Auch die Möglichkeit der Hämsynthesestörung
bei Virushepatitis wurde schon durch die Arbei-
ten von anderen Autoren angedeutet (Wöhler
und Bielig).

Die Ferrochelatasenblockade konnte man durch
Verabreichung von Natriumfluorid bei tierex-
perimentellen Versuchen mit dem Ergebnis einer
Erythrocytenprotoporphyrin-Erhöhung nachweisen.
Die Experimentellen Tierversuche mit Natrium-
fluorid wurden von Bessis durchgeführt und be-
schrieben. (Med.Klinik 1961/ 44).

Anhand der eigenen Untersuchungen wird wiederum
bestätigt, daß auch bei akuter Virushepatitis
eine Hämsynthesestörung vorliegt.

Möglicherweise besteht ebenso wie die beiden
oben angeführten Krankheitsbildern eine Blockade
der Ferrochelatase im Sinne von Eiseneinbau-
störungen in das Porphyrinskelett.

Literaturverzeichnis

- A. Bäumler: Beiträge zur Differentialdiagnose des Ikterus mit Hilfe von klinisch-chemischen Untersuchungen. *Materia Medica Nordmark XVII/ 14 Anat. Nachr.* 1 (1949), 50 - 52.
- M. Bessis und
J. C. R. Breton-Gorius: *Acad. Sc.* 245 (1957), 1271
- J. Bielig und
Wöhler: Eisenstoffwechsel, Thieme-Verlag Stuttgart 1959
- H. Borst und
H. Königsdorfer: Untersuchungen über Porphyrine Leipzig 1925
- J. Brugsch: Porphyrine, Johann-Ambrosius Bach verlag Leipzig 1952
- J. Brugsch, H. Brandt,
und O. Münch: *Acta Hepato-Splenologica* 7 (1960) 33, *Med. Klinik* 44 (1961).
- R. Clotten:
und
L. Heilmeyer: Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Anämien, *Münchener Med. Wschr.* 16 (1961) 862.
- W. Grotepass: *Physiol. Chemie*, 253 (1938), 276
- E. Kautzsch: Hämsynthesestörungen bei Lebererkrankungen, *Med. Klinik* 44 (1961) 1731.

- E. Kautzsch : Erythrocytenprotoporphyrine und
und
J. F. Meyer: Hämsynthesestörungen, Med.
Klinik 44 (1961), 1857 - 1864.
- R. Kehl: Klinische Untersuchungen über
Porphyrinerie bei Leber- und
Gallenwegerkrankungen, Klinische
Medizin 156 (1960), 405 - 414.
- L. Pecora, S. Fati : Le Sang, 38 (1957), 339
und C. Vecchione :
- H. Popper: Chronische Hepatitis
und
F. Schaffner: Die Leber, G. Thieme, (1961)
505 - 522.
- S. Schwartz: Erythrocytenprotoporphyrin und
Hämsynthesestörungen, Med. Klinik
44 (1961).
- A. Vanotti: Porphyrine und Porphyriner-
krankungen, Springer-Verlag
Berlin 1957, Med. Klinik 44 (1961)
- G. J. Watson: Lancet (1951), 539, Med. Klinik 44
(1961)
- E. Wildhirt: Chronische Hepatitis, Dtsch. med.
Wsch. 90 (1965), 1924 - 1925.
- H. M. Wikoff: J. Biol. Chemie 194 (1952) 563
Med. Klinik 44 (1961), 1857-1864.

Herrn Prof. Dr. med. W. Seitz

und

Herrn Dr. med. E. Kautzsch

danke ich für die freundliche Überlassung
des Themas sowie für die zahlreichen Hin-
weise und wertvollen Ratschläge während
der Abfassung der Arbeit.

L e b e n s l a u f :

Am 15. 8. 33 wurde ich als Sohn des Importkaufmannes Ahmed Khamneifar und seiner Ehefrau Latife, geborene Khamnei in Täbriz/ Iran geboren.

Von 1940 bis 1946 besuchte ich dort die Volksschule.

Im Frühjahr 1947 zog ich mit meinen Eltern nach Teheran, wo ich von 1947 bis Ende 1953 das Naturwissenschaftliche Gymnasium besuchte.

Im Oktober 1953 habe ich mein Abitur in Teheran absolviert.

Im April 1954 kam ich nach München und begann hier mein Medizinstudium.

Im Dezember 1960 habe ich das medizinische Staatsexamen an der Ludwig-Maximilian-Universität München mit Note " 2 " abgelegt.

Am 15. April 1963 beendete ich meine Medizinalassistentenzeit in München. Ich begann dann mit der Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe. Im September 1969 beendete ich diese Facharztausbildung in Koblenz.

Ab Oktober 1969 war ich als Gynäkologe in einem Koblenzer Krankenhaus tätig.

Seit 1971 habe ich mich in Neuwied 22, Gladbach als praktischer Arzt niedergelassen und bin weiterhin als praktischer Arzt tätig.

